

**PENGARUH TERAPI N-ASETILSISTEIN TERHADAP KADAR
*INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE-1 (ICAM-1) DAN
OXIDIZED LOW DENSITY LIPOPROTEIN (Ox-LDL)*
PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

TESIS



Oleh:

Shanti Kirana

S961308005

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN UNS
RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**

2017

**PENGARUH TERAPI N-ASETILSISTEIN TERHADAP KADAR
*INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE-1 (ICAM-1) DAN
OXIDIZED LOW DENSITY LIPOPROTEIN (Ox-LDL)*
PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

TESIS

Disusun untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar Spesialis Penyakit Dalam
Program Pendidikan Dokter Spesialis I Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran
Universitas Sebelas Maret Surakarta

Oleh:

Shanti Kirana

S961308005

PEMBIMBING:

**Prof. Dr. HM. Bambang Purwanto, dr .SpPD-KGH, FINASIM
Drs. Sumardi, MM**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN UNS
RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**

2017

PENGESAHAN

Telah disetujui dan disahkan oleh pembimbing tesis
Program Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran
Universitas Sebelas Maret Surakarta, hasil penelitian yang berjudul

**PENGARUH TERAPI N-ASETILSISTEIN TERHADAP KADAR
*INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE-1 (ICAM-1) DAN
OXIDIZED LOW DENSITY LIPOPROTEIN (Ox-LDL)*
PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

Disusun untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar Spesialis Penyakit Dalam
Program Pendidikan Dokter Spesialis I Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran
Universitas Sebelas Maret Surakarta

Surakarta, 31 Agustus 2017

Pembimbing Tesis

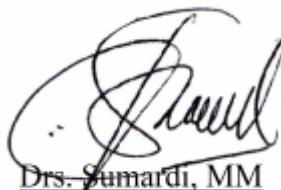
Pembimbing



Prof. Dr. H. M. Bambang Purwanto, dr. SpPD-KGH, FINASIM

NIP. 196205221989011001

Pembimbing / Konsultan Statistik



Drs. Sumardi, MM

NIP. 19629081987021004

Telah diuji dan diseminarkan pada hari Kamis, 31 Agustus 2017
di bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Moewardi Surakarta,
penelitian Tugas Akhir yang berjudul

**PENGARUH TERAPI N-ASETILSISTEIN TERHADAP KADAR
*INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE-1 (ICAM-1) DAN
OXIDIZED LOW DENSITY LIPOPROTEIN (Ox-LDL)*
PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Dalam
FK UNS / RSUD Dr. Moewardi Surakarta



Prof.Dr.HM Bambang Purwanto,dr.SpPD-KGH,FINASIM
NIP. 196205221989011001

Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNS / RSUD Dr. Moewardi Surakarta



Prof.Dr.HM Bambang Purwanto,dr.SpPD-KGH,FINASIM
NIP. 196205221989011001

Telah diuji pada :

Hari Kamis, 31 Agustus 2017

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Prof. Dr. H.M.Bambang Purwanto,dr, Sp.PD-KGH,
FINASIM

Anggota :

1. dr. Fatichati Budiningsih. Sp.PD. KGER. FINASIM

2. Drs. Sumardi, MM

PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI

Penulis menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa :

1. Tesis yang berjudul “Pengaruh Terapi N-Asetilsistein Terhadap Kadar *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) Dan *Oxidized Low Density Lipoprotein* (Ox-LDL) Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2” Ini adalah karya penelitian penulis sendiri dan tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang tertulis dengan acuan yang disebutkan sumbernya, baik dalam naskah karangan dan daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan tesis dan gelar akademik.
2. Publikasi sebagian atau keseluruhan isi tesis pada jurnal forum ilmiah harus menyertakan tim promotor sebagai author dan PPs UNS sebagai institusinya. Apabila penulis melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka penulis bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, 31 Agustus 2017

Shanti Kirana
S961308005

MOTTO

“Dengan nama Allah Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang”

Kuperuntukan kepada :

Orang tua dan Suami tercinta yang selalu memberikan dukungan dan doa.

Guru-guruku, teman sejawat dan seluruh civitas akademik

Almamater

“Kita tidak bekerja sekedar untuk mengisi perut, kita bukan budak makanan. Kita hidup untuk memenuhi panggilan, untuk kewajiban dan pengabdian. Makanan hanya tambahan, berkah dari Surga. Jangan menjadi manusia yang karena terlalu sibuk mencari makan, menghabiskan hidupnya dalam kebimbangan”.

Eiji Yoshikawa

dari Buku Taiko

Katakanlah (Muhammad), “Sesungguhnya shalatku, ibadahku, hidupku dan matiku hanyalah untuk Allah, Tuhan seluruh alam. Tidak ada sekutu bagi-Nya, dan demikianlah yang diperintahkan kepadaku dan aku adalah orang pertama-tama berserah diri (muslim). (QS. Al-An’am : 162-163)

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur Alhamdulillah rabbil'aalamin penulis ucapkan kepada Allah SWT atas segala limpahan kasih sayang, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penyusunan tesis yang berjudul: "Pengaruh Terapi N-Asetilsistein Terhadap Kadar *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) dan *Oxidized Low Density Lipoprotein* (Ox-LDL) Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2" ini dapat terselesaikan dengan baik. Penelitian ini untuk memenuhi sebagian persyaratan dalam memperoleh Gelar Spesialis Penyakit Dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus dan penghargaan yang tinggi kepada:

1. Prof. Dr. Ravik Karsidi, M.S., selaku Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.
2. Prof. Dr. dr. Hartono, M.Si., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret Surakarta, yang telah memberikan kemudahan dan dukungan kepada penulis selama menjalani pendidikan PPDS Ilmu Penyakit Dalam.
3. dr. Endang Agustinar, M.Kes, sebagai Direktur RSUD Dr. Moewardi beserta seluruh jajaran staf direksi yang telah berkenan dan mengizinkan untuk menjalani program pendidikan PPDS Ilmu Penyakit Dalam.
4. Prof. Dr. dr. HM. Bambang Purwanto, SpPD, KGH, FINASIM, selaku Pembimbing dan Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNS/ RSUD Dr Moewardi yang telah memberikan izin, bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan usulan tesis ini,serta memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan program pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.

5. Drs. Sumardi, MM, selaku pembimbing/ konsultan statistik penelitian, yang dengan kesabaran telah membimbing dan memberikan pengarahan dalam penyusunan usulan tesis.
6. dr. Fatichati Budiningsih. Sp.PD-KGer. FINASIM selaku Penguji I, yang telah memberikan pengarahan, bimbingan dan koreksi dalam penyusunan tesis ini.
7. Seluruh Staf Pengajar Ilmu Penyakit Dalam FK UNS/ RSUD Dr Moewardi Surakarta. Prof. Dr. dr. Zainal Arifin Adnan. Sp.PD-KR.FINASIM, Prof. Dr. dr. H A Guntur Hermawan Sp.PD-KPTI.FINASIM (alm), Prof. Dr. dr. Djoko Hardiman, Sp.PD-KEMD.FINASIM (alm), dr. Suradi Maryono, Sp.PD. KHOM-FINASIM, dr. Sumarmi Soewoto Sp.PD-KGer.FINASIM, dr. Tatar Sumandjar, Sp.PD-KPTI.FINASIM, dr. Tantoro Harmono, Sp.PD-KGEH FINASIM (alm), dr. Tri Yuli Pramana Sp.PD-KGEH.FINASIM, dr. Paulus Kusnanto. Sp.PD-KGEH. FINASIM, dr. Supriyanto Kartodarsono, Sp.PD-KEMD.FINASIM, dr. Sugiarto. Sp.PD-KEMD.FINASIM. dr. Supriyanto Muktiatmojo, Sp.PD-KHOM.FINASIM, dr. Dhani Redhono, Sp.PD-KPTI. FINASIM, dr. Wachid Putranto, Sp.PD-KGH.FINASIM, dr. Arifin, SpPD-KIC.FINASIM, dr. Fatichati Budiningsih, Sp.PD-KGer.FINASIM, Dr. dr. Agung Susanto Sp.PD-FINASIM, Dr. dr. Arief Nurudin.Sp.PD-FINASIM, dr. Agus Joko Susanto Sp.PD-KAI.FINASIM, dr. Yulyani Werdiningsih, Sp.PD.FINASIM, dr. Sri Marwanta Sp.PD.M.kes, dr. Aritantri Darmayani. Sp.PD MSc, dr. Bayu Basuki Wijaya Sp.PD. Mkes, dr. R. Satriyo Budi Susilo Sp.PD.M.kes, dr. Evi Nurhayatun SpPD Mkes, dr. Eva NiaMuzisilawati Sp.PD.M.kes, dr. Diding Heri P. Sp.PD.M.Kes. dr. Ratih Tri KD.Sp.PD, dr. Yudhi Hadjianto Sp.PD Mkes, dr. Agus Jati, Sp.PD, dr. Nurhasan Agung, Sp.PD Mkes, dr. Aryo Suseno, Sp.PD Mkes, dr. Ratih Arianita, Sp.PD,Mkes, dr. Didik Prasetyo. Sp.PD. M.Kes, dr. Warigit Dri Atmoko. Sp.PD.M.kes yang telah memberi dorongan, bimbingan dan bantuan dalam segala bentuk sehingga penulis bisa menyelesaikan penyusunan tesis.
8. Ayahanda Drs. Agus Subroto, dan Ibunda tercinta Prof. DR. Hartiwiningsih, SH,M.Hum, Orang tua yang kami hormati dan sayangi Bapak H. Achmad

Soewandi (Alm), dan Ibu Hj Siti Ropi'ah, Suami tercinta dr. Priyo Budi Santosa. Sp.A. M.Kes. Saudara kandung DR. Wulan Permatasari, SE, MM, Nareswari Kencana, SH, MH, MKn, dr. Dinda Carissa, Ayu Luh Ratri Wening. S.Ked dan saudaraku yang telah memberikan kasih sayang dan semangat dengan sabar dan tulus memberikan dorongan moril dan materiil dalam penyelesaian tesis ini dan proses menjalani program pendidikan Pascasarjana dan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.

9. Seluruh teman sejawat seperjuangan Residen Penyakit Dalam yang telah memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis dalam penelitian ini dan selama menjalani pendidikan.
10. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu, yang telah membantu penulis baik dalam menjalani pendidikan maupun dalam persiapan penelitian ini.

Penyusun menyadari bahwa dalam penyusunan dan penulisan tesis ini masih banyak terdapat kekurangan, untuk itu penyusun mohon maaf dan sangat mengharapkan saran serta kritik dalam rangka perbaikan penulisan tesis ini.

Surakarta, 31 Agustus 2017

Penyusun

RINGKASAN

PENGARUH TERAPI N-ASETILSISTEIN TERHADAP KADAR *INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE-1 (ICAM-1)* DAN *OXIDIZED LOW DENSITY LIPOPROTEIN (Ox-LDL)* PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

Shanti Kirana

DM tipe 2 dan resistensi insulin telah terbukti berhubungan dengan disfungsi endotel yang berperan dalam patogenesis dan manifestasi klinis aterosklerosis. Hiperglikemia menyebabkan terjadinya autooksidasi glukosa sehingga terbentuk radikal bebas (stress oksidatif), peningkatan glikasi protein, dan peningkatan jalur poliol yang menurunkan antioksidan endogen. ICAM-1 merupakan petanda inflamasi yang merupakan molekul adhesi yang diaktifasi oleh sitokin pro-inflamasi yang diekspresikan oleh NFK β . Peningkatan *non enzymatic glycosylated*-LDL, penurunan pengambilan kembali oleh reseptor dan katabolisme LDL, serta perubahan sistem koagulasi terjadi pada Diabetes melitus. N-asetilsistein merupakan senyawa mengandung tiol dengan efek antioksidan dan antiinflamasi. Efek antioksidan N-asetilsistein terjadi secara langsung melalui interaksi dengan ROS elektrofilik maupun sebagai prekursor glutathione, dapat melindungi sel dari stres oksidatif. Penelitian ini bertujuan membuktikan dan membandingkan pengaruh terapi N-asetilsistein terhadap kadar ICAM-1 dan kadar Ox-LDL pasien DM tipe 2.

Penelitian ini dengan desain eksperimental, metode *randomized controlled trial*, 40 subyek pasien DM tipe 2 poliklinik endokrin terbagi menjadi 2 yaitu kelompok kontrol (terapi standar + plasebo) dan kelompok perlakuan (terapi standar + N-asetilsistein) selama 4 minggu. Data disajikan dalam bentuk *mean \pm SD* dianalisis menggunakan *SPSS 22 for windows*, nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik. Hasil perhitungan beda 2 mean dengan uji *Mann Whitney* antara variabel delta-ICAM-1 pada kelompok placebo dan kelompok N-asetilsistein ($56,9 \pm 223,11$) ng/mL dan ($97,55 \pm 68,49$) ng/mL hasil perbedaan signifikan ($p = 0,001$). Hasil perhitungan beda 2 mean untuk variabel delta-oxldl pada kelompok placebo dan kelompok N-asetilsistein ($-111,30 \pm 237,73$) pg/ml dan ($524,45 \pm 273,62$) pg/ml hasil perbedaan signifikan ($p = 0,001$). Pemberian terapi N-asetilsistein pada pasien DM tipe 2 secara bermakna dapat menurunkan kadar ICAM-1 dan kadar Ox-LDL.

SUMMARY

THE THERAPEUTIC EFFECT OF N-ACETYLCYSTEINE ON LEVELS OF *INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE-1* (ICAM-1) AND *OXIDIZED LOW DENSITY LIPOPROTEIN* (Ox-LDL) LEVELS OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Shanti Kirana

Type 2 diabetes and insulin resistance has been shown to be associated with endothelial dysfunction that plays a role in the pathogenesis and clinical manifestations of atherosclerosis. Hyperglycemia causes oxidative glycosylation to form free radicals (oxidative stress), increased protein glycation, and increased polyol pathway that decreases endogenous antioxidants. ICAM-1 is a marker of inflammation which is adhesion molecule activated by pro-inflammatory cytokines expressed by NFK β . Type 2 diabetes is an increase in non-enzymatic glycated LDL, decreased retrieval by and catabolism of LDL receptors and changes in the coagulation system. N-acetylcysteine is a thiol-containing compounds with antioxidant and anti-inflammatory effects. N-acetylcysteine antioxidant effects occur directly through interaction with ROS electrophilic or as precursors of glutathione, an antioxidant that may protect cells from oxidative stress. This study aims to know and compare the therapeutic effect of N-acetylcysteine on levels of ICAM-1 and Ox-LDL levels of patients with type 2 diabetes.

This research uses experimental study design, randomized controlled trial, 40 subjects with type 2 diabetes patients is divided into two: control group (standard therapy + placebo) and treatment group (standard therapy + N-acetylcysteine) for 4 weeks. Data is presented in the form of mean \pm SD and analyzed using SPSS 22 for windows, value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. The calculation results of 2 mean by Mann Whitney test for variable delta-ICAM-1 in the placebo group and n-acetylcysteine group ($56,9 \pm 223,11$)ng/mL and ($97,55 \pm 68,49$)ng/mL showed significant differences ($p = 0.001$). The calculation results of 2 mean difference for variable delta-oxLDL in the placebo group and n-acetylcysteine group ($-111,30 \pm 237,73$)pg/ml and ($524,45 \pm 273,62$)pg/ml showed the difference was significant ($p = 0.001$). N-acetylcysteine therapy in patients with type 2 diabetes can significantly reduce levels of ICAM-1 and Ox-LDL.

Shanti Kirana. S961308005. Pengaruh Terapi N-asetilsistein Terhadap Kadar *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) dan *Oxidized Low Density Lipoprotein* (Ox-LDL) Pada Pasien Diabetes Melitus tipe 2. TESIS. Pembimbing: Prof. Dr. H.M Bambang Purwanto, dr. sp.PD KGH FINASIM. Program Pendidikan Dokter Spesialis I. Ilmu Penyakit Dalam. Universitas Sebelas Maret Surakarta.

ABSTRAK

Latar Belakang

DM tipe 2 terbukti berhubungan dengan disfungsi endotel yang berperan dalam pathogenesis dan manifestasi klinis aterosklerosis. Hiperglikemia menyebabkan terjadinya autooksidasi glukosa sehingga terbentuk radikal bebas (stress oksidatif), peningkatan glikasi protein, dan peningkatan jalur poliol yang menurunkan antioksidan endogen. ICAM-1 merupakan petanda inflamasi yang merupakan molekul adesi yang diaktifasi oleh sitokin pro-inflamasi yang diekspresikan oleh NFK β . Peningkatan *non enzymatic glycosylated*-LDL pada Diabetes Mellitus, penurunan pengambilan kembali oleh reseptor dan katabolisme LDL dan perubahan sistem koagulasi. N-asetilsistein merupakan senyawa mengandung tiol dengan efek antioksidan dan antiinflamasi. Efek anti oksidan N-asetilsistein terjadi secara langsung melalui interaksi dengan ROS elektrofilik maupun sebagai prekursor glutathione, dapat melindungi sel dari stres oksidatif.

Tujuan Penelitian

Penelitian bertujuan membuktikan, mengetahui dan membandingkan pengaruh terapi N-asetilsistein terhadap kadar ICAM-1 dan kadar Ox-LDL pasien DM tipe 2.

Metode Penelitian

Penelitian eksperimental, *randomized controlled trial*, 40 subyek pasien DM Tipe 2 poliklinik endokrin terbagi 2 yaitu kelompok plasebo 20 subyek (terapi standar + placebo) dan kelompok perlakuan 20 subyek (terapi standar + N-asetilsistein 200mg/8jam) selama 4 minggu. Data dalam bentuk *mean \pm SD*, analisis menggunakan *SPSS 22 for windows*, nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik. Uji beda mean, untuk mengetahui beda mean antara kelompok N-asetilsistein dan placebo sebelum dan sesudah perlakuan, digunakan *uji t* sampel independen (distribusi data normal) dan digunakan *uji mann whitney* (distribusi tidak normal). Untuk mengetahui beda mean antara sebelum dengan sesudah perlakuan dalam satu kelompok digunakan uji tsampel berpasangan bila distribusi data normal (bila tidak normal digunakan *uji wilcoxon*).

Hasil Penelitian.

Kadar ICAM-1 sebelum dan sesudah pada placebo ($338,10 \pm 373,61$) ng/mL dan ($281,20 \pm 165,0$) ng/ml, Ox-LDL ($1707,4 \pm 332,64$) pg/ml dan ($1818,70 \pm 220,0$) pg/ml. Kelompok N-asetilsistein kadar ICAM-1 ($292,05 \pm 118,05$) mg/dl dan ($194,50 \pm 67,85$) ng/mL, Ox-LDL ($1877,40 \pm 310,27$) pg/ml dan ($1352 \pm 255,02$) pg/ml. Hasil perhitungan beda 2 mean, uji *Mann Whitney* antara variabel delta-ICAM-1 kelompok placebo dan N-asetilsistein ($56,9 \pm 223,11$) ng/mL dan ($97,55 \pm 68,49$) ng/mL, perbedaan signifikan ($p = 0,001$). Hasil Perhitungan beda 2 mean variabel delta-oxldl kelompok placebo dan N-asetilsistein ($-111,30 \pm 237,73$) pg/ml dan ($524,45 \pm 273,62$) pg/ml, perbedaan signifikan ($p = 0,001$).

Kesimpulan: Pemberian terapi N-asetilsistein pada pasien DM tipe 2 secara bermakna dapat menurunkan kadar ICAM-1 dan kadar Ox-LDL.

Kata kunci : N-asetilsistein, ICAM-1, Ox-LDL, DM tipe 2.

Shanti Kirana. S961308005. The therapeutic Effect of N-acetylcysteine on Levels Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) and Oxidized low-density lipoprotein (Ox-LDL) in patients with diabetes mellitus type 2. THESIS. Supervisor: Prof. Dr. H.M Bambang Purwanto, dr. KGH Sp.PD FINASIM. Specialist Education Program I. Internal Medicine. Sebelas Maret University Surakarta.

ABSTRACT

Background

Type 2 diabetes mellitus shown to be associated with endothelial dysfunction that plays a role in the pathogenesis and clinical manifestations of atherosclerosis. Hyperglycemia leads to glucose autooxidation forming free radicals (oxidative stress), increased protein glycation, and increased polyol pathway that decreases endogenous antioxidants. ICAM-1 is a marker of inflammation which is adhesion molecule activated by pro-inflammatory cytokines expressed by $\text{NFK}\beta$. Diabetes mellitus is an increase in non-enzymatic glycosylated LDL, decreased retrieval by and catabolism of LDL receptors and changes in the coagulation system. N-acetylcysteine a thiol-containing compounds with antioxidant and anti-inflammatory effects. N-acetylcysteine antioxidant effects occur directly through interaction with ROS electrophilic or as precursors of glutathione, can protect cells from oxidative stress

Research Purpose

This study aims to know and compare the therapeutic effect of N-acetylcysteine on levels of ICAM-1 and Ox-LDL levels of patients with type 2 diabetes.

Research Methods

This research uses experimental study design, randomized controlled trial, 40 subjects with type 2 diabetes patients is divided into two: control group (standard therapy + placebo) and treatment group (standard therapy + N-acetylcysteine) for 4 weeks. Data is presented in the form of mean \pm SD and analyzed using SPSS 22 for windows, value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. Mean difference test used to determine the mean difference between the groups N-acetylcysteine and placebo before and after treatment are used independent samples t test (normal data distribution) and Mann Whitney test was used (the distribution is not normal). To determine the mean difference between before to after treatment in a group of paired samples t test was used when the data were normally distributed (if not normally used Wilcoxon test).

Research Result

ICAM-1 levels before and after treatment to placebo ($338,10 \pm 373,61$) ng/mL and ($281,20 \pm 165,0$) ng/mL, Ox-LDL ($1707,4 \pm 332,64$) pg/mL and ($1818,70 \pm 220,0$) pg/mL, group N-acetylcysteine levels of ICAM-1 ($292,05 \pm 118,05$) mg/dL and ($194,50 \pm 67,85$) ng/mL, Ox-LDL ($1877,40 \pm 310,27$) pg/mL and ($1352 \pm 255,02$) pg/mL. The results of 2 mean by Mann Whitney test for variable delta-ICAM-1 in the placebo group and N-acetylcysteine group ($56,9 \pm 223,11$) ng/mL and ($97,55 \pm 68,49$) ng/mL showed significant differences ($p = 0.001$). The results of 2 mean difference for variable delta-oxLDL in the placebo group and N-acetylcysteine group ($-111,30 \pm 237,73$) pg/mL and ($524,45 \pm 273,62$) pg/mL showed the difference was significant ($p = 0.001$).

Conclusion :N-acetylcysteine therapy in patients with type 2 diabetes can significantly reduce levels of ICAM-1 and Ox-LDL.

Keywords: N-acetylcysteine, ICAM-1, oxLDL, type 2 diabetes mellitus

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN TESIS	iii
PENGESAHAN KSM PENYAKIT DALAM.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	viii
RINGKASAN	ix
<i>SUMMARY</i>	xii
ABSTRAK	xiii
<i>ABSTRACT</i>	xiv
DAFTAR ISI	xv
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	xx
DAFTAR GRAFIK.....	xxi
DAFTAR LAMPIRAN	xxii
DAFTAR SINGKATAN	xxiii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Manfaat Penelitian	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Diabetes Mellitus	7
2.1.1. Patogenesis Komplikasi DM	8

2.1.2. Sumber ROS pada DM Tipe 2.....	9
2.1.3. Mekanisme ROS mengaktifkan empat mekanisme komplikasi DM ...	12
2.1.4. Implikasi Klinis Disfungsi Endotel	15
2.1.5. Diabetes melitus, disfungsi endotel dan protrombosis	16
2.2. <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i> (ICAM)	20
2.3. N-Asetilsistein.....	23
2.3.1. NAS Prekursor Glutation	23
2.3.2. Farmakodinamik NAS	25
2.3.3. Keamanan dan Dosis N-Asetilsistein.....	27
2.4. Aterosklerosis	29
2.4.1. Epidemiologi	29
2.4.2. Faktor Resiko.....	30
2.4.3. Patofisiologi.....	32
2.4.4. Tahapan Aterosklerosis	36
2.5. Ekspresi Molekul Adhesi (VCAM, ICAM, MCP-1)	40
2.6. Aktivasi dan Migrasi Makrofag	40
2.7. Oksidasi LDL (Ox-LDL)	41
2.7.1. Superoksida	42
2.7.2. Lipoksigenase	42
2.8. Stimulasi GF, sitokin (IL-6) dan metalloproteinase	44
2.9. Hubungan Diabetes Mellitus dengan Atherosklerosis	44
2.10. Penelitian yang relevan.....	46

BAB 3. KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS.....	49
3.1. Kerangka Konseptual.....	49
3.2. Hipotesis Penelitian	52
BAB 4. METODE PENELITIAN.....	53
4.1. Tempat dan Waktu.....	53
4.2. Jenis Penelitian.....	53
4.3. Populasi, Sampel dan Teknik Sampling	53
4.4. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	56
4.5. Definisi Operasional Variabel.....	56
4.6. Instrumen Penelitian	57
4.7. Cara Kerja	60
4.8. Alur Penelitian	61
4.9. Analisis Penelitian	62
BAB 5. ANALISA HASIL PENELITIAN	63
5.1. Karakteristik Subyek Penelitian.....	63
5.2. Pengujian Variabel Utama	68
BAB 6. PEMBAHASAN	79
6.1. Pendekatan Prinsip Ontologi.....	79
6.2. Pendekatan Prinsip Epistemologi	82
6.3. Pendekatan Prinsip Aksiologi	83
6.4. Nilai Kebaruan Penelitian	84
6.5. Keterbatasan Penelitian.....	85

BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN	87
7.1. Kesimpulan	87
7.2. Saran	87
DAFTAR PUSTAKA	88
LAMPIRAN	95

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.Faktor risiko kardiovaskular dan disfungsi Endotel.....	8
Gambar 2.2.Mekanisme komplikasi DM	9
Gambar 2.3.Rantai elektron transport di Mitokondria	11
Gambar 2.4.Produksi ROS pada resistensi insulin	12
Gambar 2.5.Mekanisme ROS mengaktivasi empat mekanisme komplikasi DM	13
Gambar 2.6.Hubungan hiperglikemia dengan inflamasi	15
Gambar 2.7. Hubungan inflamasi dengan sistem koagulasi dan fibrinolisis ...	18
Gambar 2.8. Imunopatogenesis.....	20
Gambar 2.9. Struktur Molekul ICAM-1	21
Gambar 2.10. Ikatan ICAM-1 dengan 5 domain.....	22
Gambar 2.11. Struktur molekul N-Asetilsistein.....	23
Gambar 2.12. Farmakodinamik N-Asetilsistein.....	28
Gambar 2.13. Efek aterogenik dari ox-LDL	43
Gambar 3.1 Kerangka konseptual penelitian	49
Gambar 4.1.Diagram alur pemeriksaan ICAM-1 dan Ox-LDL	60
Gambar 4.2.Kerangka operasional kajian N-asetilsistein terhadap ekspresi Ox-LDL dan kadar ICAM-1 pada pasien DM tipe 2	61
Gambar 6.1. Aspek nilai kebaruan peneltian	84

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Variabel perancu	56
Tabel 4.2. Definisi operasional variabel	56
Tabel 5.1. Perbandingan jenis kelamin kelompok Plasebo dan kelompok N-asetilsistein.....	64
Tabel 5.2. Perbandingan umur kelompok Plasebo dan kelompok N-asetilsistein.....	66
Tabel 5.3. Pengujian homogenitas variabel karakteristik klinis pada kelompok Plasebo dan kelompok N-asetilsistein.....	67
Tabel 5.4. Perbandingan kadar ICAM-1 dan Ox-LDL pada kelompok Plasebo dan N-asetilsistein pada kondisi sebelum perlakuan	70
Tabel 5.5. Perbandingan kadar ICAM-1 dan Ox-LDL pada kelompok Plasebo dan N-asetilsistein pada kondisi sesudah perlakuan.....	71
Tabel 5.6. Perbandingan kadar ICAM-1 dan Ox-LDL sebelum dan sesudah pada kelompok Plasebo.....	73
Tabel 5.7. Perbandingan kadar ICAM-1 dan Ox-LDL sebelum dan sesudah kelompok N-asetilsistein	74
Tabel 5.8. Perbandingan Delta-ICAM-1 dan Delta-ox-LDL pada kelompok Plasebo dan kelompok N-asetilsistein	77

DAFTAR GRAFIK

Grafik 5.1 dan 5.2. Perubahan kadar ICAM-1 sebelum dan sesudah kelompok Plasebo dan kelompok N-asetilsistein.....	75
Grafik 5.2 dan 5.4. Perubahan Ox-LDL sebelum dan sesudah kelompok Plasebo dan kelompok N-Asetil sistein.....	76

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	93
Lampiran 2. Permohonan Ijin Penelitian	94
Lampiran 3. Pengantar Penelitian	95
Lampiran 4. Berita Acara Serah Terima Barang.....	96
Lampiran 5. <i>Informed Consent</i>	97
Lampiran 6. Pemberian Informasi.....	98
Lampiran 7. Hasil Analisis Statistik SPSS v.22.....	99
Lampiran 8. Jadwal Penelitian	131
Lampiran 9. Biaya Penelitian.....	132

DAFTAR SINGKATAN

APR	: Acute Phase Respon
AR	: Aldosa Reductase
ADA	: Amercan Diabetes Association
ADP-Ribose	: Adenosine Diphosphate
AGEP	: <i>Advanced Glycosylation End Product</i>
Apo A-1	: Apolipoprotein A-1
Apo B-100	: Apolipoprotein B-100
APC	: Antigen Presenting Cell
AP-1	: Apyridimic-1
AT1R	: Anti Angiotensin -1 Receptot Antibodies
ATP	: <i>Adenosin Triposphate</i>
AT-III	: Antithrombin-III
C3	: Complement 3
CAPD	: Continous Ambulatory Peritoneal Dialysis
CKD	: Chronic Kidney Diasease
CSF	: Colony Stimulating Factor
DAG	: Diacylglycerol
DAMP	: Damage Associated Molecular Pattern
DM	: Diabetes Mellitus
EC	: <i>Endothelial Cell</i>
ECM	: <i>Extra Cellulare Matrix</i>
ELFA	: <i>Enzyme LinkedFluorecence Assay</i>

<i>ELISA</i>	: Enzyme-linked immunosorbent assay
ERDF	: Endothelium Dependent Relaxation Factor
FADH ₂	: Flavine adenine dinucleotide
FFA	: Free Fatty Acid
FGF	: Fibroblast Growth Factor
GAPDH	: Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
GCS	: <i>Glutamylcysteine synthetas</i>
GGE	: Gradien Gel Electrophoresis
GPF	: Growth Potentiating Factor
GLUT-1	: Glucosa Transporter-1
GLUT-4	: Glucosa Transporter-4
GSH	: Glutathione S-Transferase
HDL	: High Density Lipoprotein
HMG-CoA	: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A
Hs-CRP	: <i>High sensitivity-C- Reactive Protein</i>
ICAM - 1	: <i>Intercellulare Adhession Molecule-1</i>
IFN – γ	: <i>Interferon Gamma</i>
IL - 1 β	: Interleukin- 1 β
IL – 6	: Interleukin – 6
IL-4	: Interleukin - 4
IL – 8	: Interleukin – 8
IL-12	: Interleukin-12
IMA	: Infark Miokard Akut

iNOS	: Inducible Nitrit Oxide Synthase
JAK-STAT	: Janus Kinase Inhibitor
kDA	: Kilo Dalton
LD	: Lethal Dose
LDL-MSR	: Low Density Lipoprotein- Macrophage Scavenger Reseptor
MAPK	: Mitogen Activated Protein Kinase
MCP - 1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein</i>
MCSF	: Macrophage Colony Stimulating Factor
MDA	: Malonate Dialdehyda
MHCII	: MajorHistoCompatibilityComplex-II
MMP	: Matrix Metalloproteinase
MSR	: Macrophage Scavenger
NA	; Nicotinic Acid
NQMI	: Non Q wave Myocardial Infarction
NADH	: Reduced Nicotinamide adenine dinucleotide
NADPH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NAS	: N-asetil sistein
NFκβ	: <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i>
NO	: <i>Nitrite Oxyde</i>
<i>Ox-LDL</i>	: <i>Oxidized Low DensityLipoproteins</i>
PARP	: Poly ADP-Ribose Polymerase
PAI-1	: Plasminogen ActivatorInhibitor – 1
PCT	: Procalcitonin

PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PGF	: Prostaglandin F
PI-3K	: PhosphatidilInositol-3Kinase
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PKC	: Protein KinaseC
PKC- β	: Protein KinaseC type β
PUFA	: Poly Unsaturated Fatty Acid
P450	: Protein 450
<i>RAGE</i>	: <i>Reseptor Advanced Glycosylation End Products</i>
RCT	: <i>Randomized Contro lTrial</i>
RNS	: Reactive Nitrogen Species
ROS	: <i>Reactive Oksigen Species</i>
rpm	: rotasi per-menit
RT-PCR	:Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
SMC	: Smooth Muscle Cell
SPSS	: Statistical Package for the Social Science
TCA cycle	: Tricarboxylic acid cycle
TF	: Tissue Factor
TGF- β 1	: Transforming Growth Factor Beta 1
Th-1	: T helper 1
TLR	: <i>Toll-like Receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor – Alpha</i>

t-PA	: Tissue Plasminogen Activator
TXA	: Thromboxane
VCAM -1	: <i>Vasculare Cell Adhession Molecule-1</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothel Growth Factor</i>
VSMC	: <i>Vascular Smooth Muscle Cell</i>
vWF	: Von Willebrand's Factor
WHO	: World Health Association